FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Robert FOURNIAT

Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Châteauponsac (Haute-Vienne), le 23 mars 1898

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES

ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES

DE LA

BISMUTHOTHÉRAPIE DANS LA SYPHILIS

Président : M. JEANSELME, *Professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DES THÈSES DE MÉDECINE

OLLIER-HENRY

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26. — PARIS (VI^e^)

1926

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
BRAMI	Pathologie médicale.
LGLAVE	Pathologie chirurgicale.
UBERTIN	Pathologie médicale.
ASSET	Pathologie chirurgicale.
AUDOUIN	Pathologie médicale.
INET	Physiologie.
LANCHETIERE	Chimie biologique.
RANCA	Histologie.
RULE	Pathologie médicale.
U SQUET	Pharmacologie et matière médicale.
ADENAT	Pathologie chirurgicale
HAMPY	Histologie.
HIRAY, LERC	Pathologie médicale.
EBRE	Hygiène.
de JONG	Anatomie pathologique.
UVOIR	Médecine légale.
CALLE	Obstétrique.
IESSINGER, OIX	Pathologie médicale.
ARNIER	Pathologie expériment.
IARVIER	Pathologie médicale.
EITZ-BOYER	Urologie.

MM.	
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT, MONDOR, MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
OUGEROT	Pathologie médicale.
UENIOT	Obstétrique

M.	
RETTERER	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.
LEREBOULLET .	Clinique médicale infantile.

MM.	
LERI	Clinique médicale.
LŒPER	Clinique médicale.
PROUST	Clinique chirurgica
RATHERY . . .	Clinique médicale.
SCHWARTZ . . .	Clinique chirurgica

V. — CHARGÉS DE COURS

M. MAUCLAIRE agrégé . . .	Chargé du cours de chirurgie orthopé chez l'adulte pour les accidentés du vail, les mutilés de guerre et les inf adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs a et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Bien faible témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MA GRAND'MÈRE

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR HUDELO

MÉDECIN DE L'HÔPITAL St-LOUIS
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage reconnaissant
pour le bienveillant intérêt
qu'il nous a toujours témoigné.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MONTLAUR

CHEF DE LABORATOIRE A L'HÔPITAL St-LOUIS

qui nous a inspiré le sujet
de ce travail et nous a guidé
de ses précieux conseils.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES
ET SYPHILITIQUES
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HÔPITAL S^{t}-LOUIS
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Hommage très respectueux.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES HOPITAUX DE PARIS

Stage :

1919-1920 M. le PROFESSEUR QUENU.
M. le PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SCHWARTZ.
1920-1921 M. le PROFESSEUR ROGER, *doyen de la Faculté.*
M. le DOCTEUR POTHERAT (*in memoriam*).
1921-1922 M. le PROFESSEUR AGRÉGÉ RIBIERRE.

Externat :

1922-1923 M. le DOCTEUR PAUL HALLOPEAU (*in memoriam*).
1923-1924 M. le DOCTEUR G. LION.
1924-1925 M. le PROFESSEUR VAQUEZ.
1925-1926 M. le DOCTEUR LEVANT.
M. le DOCTEUR HUDELO.
1926 M. le DOCTEUR HOUDARD.

A MES AUTRES MAITRES

M. le DOCTEUR FAURE BEAULIEU.
M. le PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN.
MM. LES DOCTEURS LEVESQUE, MICHON, SÈNÈQUE, DONZELOT, MOUQUIN, GIROUX.

INTRODUCTION

Depuis bientôt 5 ans que les travaux expérimentaux de MM. Sazerac et Levaditi et les recherches cliniques de MM. Fournier et Guénot, ont permis l'introduction du bismuth et de ses sels dans le traitement de la syphilis, il est incontestable que ce nouveau médicament s'est montré un spécifique particulièrement efficace, se révélant même l'égal, pour certains auteurs, des arséno-benzènes, mais avec l'avantage d'une toxicité infiniment plus faible.

La preuve en est dans la rareté des cas d'intolérance ou des accidents dus au bismuth, signalés par les différents auteurs dans la littérature médicale de ces dernières années, pourtant si abondante, en ce qui concerne cette nouvelle acquisition thérapeutique et eu égard au nombre véritablement considérable d'injections qui ont été pratiquées.

Il y a également lieu de faire remarquer la bénignité habituelle de ces incidents et accidents signalés. Dans la grande majorité des cas ils ne nécessitent même pas la suppression du médicament, mais tout au plus la réduction ou l'espacement des doses ou la substitution

d'un sel à un autre. Néanmoins, comme nous le verrons, à côté d'incidents, tel que stomatite et albuminurie, déjà relativement rares, quand on prend les précautions d'usage, il y a lieu de signaler certains cas d'*hémorragies*, qui quoique exceptionnelles doivent être connues et rapportées si possible à leur véritable cause.

A l'occasion de l'observation d'un cas récent, il nous a paru qu'il serait intéressant de rechercher dans les dossiers de la polyclinique de notre maître Monsieur le Docteur Hudelo et dans la littérature les autres observations d'hémorragies qui ont été faites et de contribuer, pour une faible part, à la question encore peu connue des accidents hémorragiques dus au bismuth au cours du traitement de la syphilis et particulièrement à la discussion de pathogénie qui certes paraît assez complexe.

Nos recherches, après nous avoir montré la grande rareté de ces hémorragies, nous permettent de dire que, si dans quelques cas le tableau clinique a pu être assez alarmant, l'issue fatale n'est presque jamais à redouter, et parmi les observations que nous avons pu rassembler, nous n'avons trouvé qu'un seul cas mortel sur lequel il y a d'ailleurs lieu, comme nous le verrons, de faire quelques réserves, en ce qui concerne le rôle direct du bismuth.

Qu'il me soit permis à l'occasion de ce travail inaugural, de remercier les professeurs de la Faculté, et les médecins des hôpitaux de Paris, dont j'ai eu le grand

honneur d'être l'élève et à qui je suis redevable du meilleur de mes connaissances médicales.

Mes remerciements vont tout particulièrement à mon maître M. Hudelo pour l'intérêt bienveillant qu'il m'a témoigné et à M. Montlaur, qui, au cours de ce travail inspiré par lui, m'a guidé de ses précieux conseils.

Que MM. Clément Simon, médecin de Saint-Lazare, Rabut et Lévy Franckel, assistants de consultation à l'hôpital St-Louis, veuillent bien trouver ici l'expression de ma gratitude pour l'accueil qu'ils m'ont fait et pour la documentation qu'ils ont eu l'obligeance de mettre à ma disposition.

CHAPITRE PREMIER

Historique de la Bismuthothérapie de la Syphilis

C'est à Balzer que revient l'idée première de l'application de la médication bismuthée à la cure de la syphilis. Dès 1889 en effet, pressentant le pouvoir antisyphilitique de ce métal, il fit quelques essais expérimentaux qui furent bientôt abandonnés, à la suite d'accidents d'intoxication grave avec stomatite et gastro-entérite chez les animaux auxquels furent injectées les préparations.

Le bismuth méritait d'être essayé en chimiothérapie, car dans la série des éléments chimiques de Mendeleef, il appartient au même groupe que l'arsenic et l'antimoine, dont on connaît l'action chimiothérapique importante dans les spirilloses et les trypanosomiases.

Des recherches furent reprises par MM. Sauton et Robert de 1914 à 1916, qui montrèrent l'action préventive et même souvent curative du bismuth et de son sel le tartro-bismuthate de potasse et de soude dans la spirillose des poules, dans les trypanosomiases du cobaye.

Ces travaux furent malheureusement interrompus par la mort glorieuse de Sauton pendant la guerre.

En 1921, MM. Sazerac et Levaditi continuèrent ces recherches, en les appliquant au nagana du lapin (trypanosomiase spontanée) et à la syphilis expérimentale du même animal [1].

L'action spirillicide du tartro-bismuthate de potassium et de sodium fut reconnue si probante que l'application de son efficacité au traitement de la syphilis humaine s'imposait.

Les premiers résultats cliniques furent communiqués en 1921 à l'académie des Sciences, par Fournier et Guénot [2], ils confirmaient pleinement l'espoir qu'autorisaient les recherches expérimentales.

De nombreux auteurs publièrent peu après des observations analogues [3] et en juin 1922, au premier congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française, la question des résultats cliniques de la bismuthothérapie de la syphilis humaine avait attiré l'attention des syphiligraphes, dont les communications nombreuses venaient confirmer en les précisant les travaux antérieurs.

Mais le point capital, comme pour toute thérapeutique nouvelle, était, avant tout, de mettre au point

1. Etude de l'action thérapeutique du bi dans la syphilis, Sazerac et Levaditi. (*Annales de l'Institut Pasteur*, n° 1, janvier 1922.)

2. Traitement de la syphilis par le bismuth, L. Fournier et Guénot (*Annales de l'Institut Pasteur* n° 1, janvier 1922).

3. Voir bibliographie in *Journal médical français*, mars 1923, et Clément-Simon, Questions actuelles de syphiligraphie. Paris 1926.

la posologie de façon à éviter les accidents d'intoxication qui avaient été signalés au début. C'est ainsi qu'assez rapidement des progrès furent réalisés, grâce à l'expérience acquise, tant au point de vue de la posologie et de la direction du traitement que du choix des préparations à utiliser. Si bien qu'actuellement il n'est certes pas de médicament qui, à activité égale, donne un aussi faible pourcentage d'accidents.

Les résultats obtenus, dès les premiers essais, ont eu pour conséquence de faire surgir une multitude de préparations nouvelles dues aux recherches des entreprises commerciales privées, et qui, sous des noms variés, s'offrent au choix du praticien.

La valeur comparative de ces spécialités est encore loin d'être fixée d'une façon absolue.

Et comme le codex ne fait pas encore mention de ces divers produits[1], on est bien obligé d'avoir recours à ces spécialités dont le nombre dépasse actuellement[2] quarante, sans compter les marques étrangères.

1. Supplément au codex. Décret du 24 décembre 1925.
2. Galliot (*Paris médical*, 30 juin 1923, 13 décembre 1924.

CHAPITRE II

Les Préparations bismuthées courantes

On divise les préparations bismuthées, en deux groupes comme les préparations mercurielles suivant qu'il s'agit d'un sel soluble ou d'un sel insoluble.

I. — Sels solubles.

1° Tartrobismuthate de sodium et potassium (Luatol, soluble; sigmuth, solmuth[1]);
2° Cacodylate de bismuth (arcédylate, cytarsan);
3° Acide trioxybismuthobenzoïque (Benzo-bismuth);
4° Bismuthogallate d'éthylène diamine (galismuth);
5° On peut y ajouter le bismuth colloïdal qui sans être un sel soluble, en a les propriétés (bismuthoïdol, ionoïde de bismuth);

1. Nous avons cru utile pour l'intelligence des observations de citer, entre parenthèses, quelques-unes des préparations du commerce les plus utilisées, répondant à la dénomination chimique.

Caractéristiques

L'excipient des sels solubles est habituellement de l'eau glucosée; leur administration se fait par voie intraveineuse en général ou intramusculaire, leur action est prompte, mais peu durable du fait de leur élimination rapide. Aussi n'est-ce pas avec les produits solubles que l'on risque les phénomènes d'intoxication, car leur accumulation n'est pas à craindre; mais par contre ce sont eux qui donnent de préférence les accidents immédiats.

Les doses à utiliser sont de 0 gr. 10 à 0 gr. 15 de bismuth métal par injection, au rythme de 2 injections par semaine et avec une dose totale de 2 gr. 5 à 3 gr. de Bi-métal par série, pour un homme de 60 kilos.

II. — Sels insolubles

1° Bismuth-métal en suspension très fine, dans un excipient huileux (néotrépol).

2° Amalgame de bismuth (bisermol);

Amalgame de bismuth et d'argent (arquéritol);

3° Composés minéraux :

a) Hydroxyde de bi en suspension huileuse (curaluès, spirillan, B. I. A.);

Muthanol (hydroxyde de bi radifère);

b) oxychlorure de bi (bisclorol) en suspension aqueuse camphrée;

c) Iodure de bi (bismiode);

4° Composés organiques :

a) Tartrobismuthate de sodium et potassium (Trépol, luatol insoluble);

b) Oléïnate de bismuth (oléo-bi);

c) Succinate de bismuth (tréposan);

d) Palmitate de bismuth (ercépalmine).

5° Composés alcaloïdiques :

Iodo-bismuthate de quinine (Quinby rubyl).

Caractéristiques

Les sels insolubles sont plus chargés en bi-métal (chaque produit a une teneur variable indiquée par le fabricant), et doivent de ce fait être injectés moins souvent, en général 1 ou 2 fois par semaine.

Leur élimination est très lente, (le bi ne peut être être décelé dans les urines que 4 à 25 jours environ après la 1re injection), et dure longtemps : plusieurs semaines après une série de 2 gr. de bi-métal. Le malade est ainsi dans un bain permanent et régulièrement entretenu de bismuth. Mais nous ferons remarquer que souvent la distribution du bismuth, à partir de la réserve intramusculaire que constitue l'injection, est très irrégulière et que pour des raisons encore assez obscures on peut observer des résorptions massives, amenant des décharges bismuthiques brusques qui sont, comme nous tâcherons de le montrer, en grande

partie responsables des phénomènes d'intoxication observés.

L'administration de sels insolubles se fait en effet uniquement par injections intramusculaires profondes à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 de bismuth métal par injection, et à la dose totale de 2 gr. 50 à 3 gr. par série chez l'adulte avec un repos de un mois à 6 semaines entre chaque série.

La posologie chez l'enfant variera suivant l'âge et le poids : en moyenne compter 1 /20 de la dose de l'adulte par année d'âge, on injecte au début 2 milligrammes de bismuth-métal, pour arriver à 3 milligrammes par kilo de poids.

CHAPITRE III

Action des Composés bismuthiques

a) Action spirillicide

L'action des sels de bismuth paraît être en rapport direct avec leur teneur en bismuth-métal; les différents produits semblent également efficaces vis-à-vis des lésions cliniques et de la sérologie si l'on tient compte de cette teneur, qui paraît être le seul facteur actif.

M. Levaditi a montré que le mécanisme de cette action est cependant indirect, et résulte de la production *in vivo* d'une combinaison organique, véritable toxalbumine bismuthique encore mal connue, dénommée *Bismoxyl* et qui possède des propriétés tréponicides que n'a pas le sel de bismuth avant l'injection — le foie jouerait un rôle important dans cette transformation du produit en substance toxique spécifique —. Aussi a-t-on cherché à utiliser le *bismoxyl* (bismuth foie) artificiellement préparé. Ceci nous expliquerait le peu d'efficacité du bismuth pris par la bouche.

b) Action sur l'organisme et élimination

Sans insister sur cette question, que nous verrons au chapitre toxicité, nous dirons cependant que le

bismuth, ainsi que l'ont prouvé les recherches chimiques s'élimine par :

— *les urines* : les résultats quantitatifs sont cependant encore assez discordants.

— *la salive* : d'où les phénomènes de gingivite et les pigmentations.

— *la sueur*.

— *les fèces*.

On a étudié aussi la pénétration du bismuth dans le liquide céphalo-rachidien.

Les résultats positifs de MM. Aubry et Demelin, Marie et Fourcade, n'ont pas été confirmés par les recherches de MM. Jeanselme, Delande et Terris, ni de MM. Sézary, Barbé et Pomaret.

Quoiqu'il en soit le bismuth paraît avoir une supériorité notable sur l'arsenic vis-à-vis des syphilis nerveuses.

La tolérance de certains sujets dépend souvent par une sorte d'idiosyncrasie de la nature du sel, ce fait est bien connu : la douleur locale est essentiellement variable suivant les patients, tel paraît sensible aux hydroxydes, tel autre aux iodoquinates — mais d'une façon générale les tartrobismuthates, à quantité de sel égale, semblent moins bien supportés.

Ceci nous amène à envisager rapidement la toxicité du bismuth.

CHAPITRE IV

Toxicité du Bismuth[1]

La toxicité du bismuth est bien connue, mais en syphiligraphie elle est faible, car les doses thérapeutiques employées sont infimes eu égard aux doses toxiques, et ce fait constitue un des avantages de la médication et non des moindres, surtout dans les cas où la médication arsénobenzolique est mal supportée.

Bien avant son emploi dans la lutte contre la syphilis, les auteurs avaient étudié cette toxicité du bismuth.

Dans le dictionnaire de physiologie de Richet, à l'article bismuth, Chassevant en fait une étude d'ensemble, qui a d'ailleurs été reprise par M. Bodson (Thèse de Paris 1924.)

A la suite d'expérimentation sur l'animal.

1° *avec des sels solubles* :

A l'autopsie des animaux intoxiqués, morts à la suite d'injections sous-cutanées de 0. 60 à 0. 75 de nitrate neutre de bismuth, Orfila constatait déjà une congestion pulmonaire intense avec sang noir, lividité

1. Si nous nous sommes un peu étendu sur cette toxicité du bismuth, c'est que nous pensons qu'elle joue le rôle primordial dans la production des hémorragies : on a signalé, en effet, des hémorragies dans tous les cas mortels,

de la langue et des muqueuses buccales, tandis qu'il observait des *lésions hémorragiques* et ulcéreuses sur les muqueuses gastro-intestinales.

Ultérieurement Rabuteau reprit ces expériences et chercha à éliminer l'action caustique de l'acide nitrique en employant le tartrobismuthate de sodium et de potassium et la conclusion est que ce sel, non caustique, est doué d'une toxicité considérable dépassant celle de l'émétique.

En 1859, Stéphanovitch observait des lésions de dégénérescence graisseuse du foie et du cœur et assimilait l'action du citrate de bismuth ammoniacal à celle du phosphore.

En 1893, Luschinger, Marti et Mori décrirent les lésions dues à l'empoisonnement subaigu par le citrate de bismuth ammoniacal, et constatent principalement une inflammation considérable du tube digestif qui se produit même quand les sels sont introduits par injection sous-cutanée.

En 1889 Balzer décrit dans l'intoxication par le citrate de bismuth des stomatites diffuses avec plaques diphtéroïdes.

2° *Avec les sels insolubles.*

Le sous-nitrate de bismuth si souvent employé en gastrologie et en radiologie peut donner lieu à des accidents même mortels lorsqu'il est pris à doses trop considérables.

Bensaude les a d'ailleurs signalés, chez des sujets

présentant une sténose d'une partie du tube digestif, avec ulcération facilitant l'absorption.

Dans le pansement des plaies, et des brûlures de grande surface, on a signalé des cas de stomatites ulcéreuses, de néphrites, d'entérites dysentériformes avec cyanose et collapsus, à la suite d'injection de pâtes à base de bi, opaques aux rayons X dans des trajets fistuleux. En 1909 David et Kauffmann publient un cas d'intoxication à la suite d'injection de 6 onces de pâte de Beck dans une fistule coxalgique chez un jeune homme de 21 ans : liseré gengival 10 jours après, stomatite grave, signes généraux accentués, asthénie, nausés, vomissements, nécrose superficielle de la lèvre inférieure et du bord libre des gencives, œdème de la face, *légère épistaxis*, mort le 27e jour après l'injection [1].

En 1908, Eggenberger [2] donne les résultats de l'autopsie d'un enfant de 7 ans, ayant reçu 10 gr. de sous-nitrate de bi dans un abcès pottique et mort 6 semaines environ après.

On nota : hyperhémie des centres nerveux, petites *hémorragies* punctiformes de la muqueuse stomacale, de la rougeur et de la tuméfaction de l'intestin grêle, une ulcération de la valvule de Bauhin, de l'*hyperhémie* de la muqueuse des côlons, de plus des lésions rénales, avec nombreux cylindres dans les tubuli contorti et de la desquamation de quelques tubes droits.

1. David et Kauffmann. Empoisonnement par le S.-N. de bi (*Journal of American Med. association*, 27 mars, 12 juin 1909).

2. Eggenberger, Bismuth Vergiftung durch injections Behandlung nach Beck (*Centralblatt für chirurgie* 1908, n° 44, 51).

CHAPITRE V

Généralités sur les incidents et les accidents de la bismuthothérapie

Nous insisterons bientôt tout particulièrement sur les *hémorragies* dues au traitement bismuthé, mais il nous paraît utile d'envisager rapidement les inconvénients de la médication en général. Cette question a d'ailleurs fait le sujet d'une intéressante communication de MM. Hudelo et Rabut à la Société francaise de dermatologie et de syphiligraphie le 10 janvier 1924, travail publié dans le Bulletin de cette société (n° 1, janvier 1924) et qui a paru sous forme de revue générale dans la *Presse médicale* du 6 avril 1924.

Il convient tout d'abord d'éliminer toute une série de faits qui manifestement ne relèvent pas directement du bismuth et qui, communs à toute médication spécifique, sont des phénomènes infectieux; nous citerons :

1° *les réactions d'Herxheimer*, ou de conflit thérapeutique, analogues en tout point à celles que l'on observe avec les arsénobenzènes, et qui peuvent se manifester sur les syphilides, sur les viscères ou retentir

sur l'état général et provoquer une élévation thermique.

2° *Les syphilorécidives*, qui paraissent plus rares qu'avec les arsenicaux, et sont en général le fait de traitements insuffisants.

L'action directe du bismuth se fait plus particulièrement sentir :

I. — Sur le tube digestif.

a) *La cavité buccale* est précocement atteinte en général.

Les sels solubles par voie veineuse donnent lieu souvent à l'odontalgie, choc dentaire ou choc amygdalien, parfois assez pénible et à de la salivation fugace.

Mais habituellement, c'est surtout la muqueuse qui est touchée, la stomatite bismuthique a fait l'objet de nombreux travaux.

La manifestation la plus bénigne et qui constitue le premier symptôme, est une pigmentation particulière : liseré gingival d'un bleu ardoisé, qui débute au niveau des incisives médianes inférieures, mais qui peut s'étendre à tout le pourtour des gencives.

Très souvent aussi, on note une pigmentation noirâtre des papilles linguales sur les bords latéraux, en face des grosses molaires.

Exceptionnellement toute la muqueuse buccale et même la muqueuse jugale peuvent être le siège d'une coloration ardoisée.

A un degré de plus, favorisé par le mauvais état

d'entretien de la bouche, on voit survenir : la gingivite, avec œdème, douleur locale, gêne de la mastication. Les gencives peuvent se décoller et s'ulcérer, et on peut assister à une stomatite ulcéreuse avec signes fonctionnels accentués, salivation, *petites hémorragies gingivales*, fétidité de l'haleine, douleur et insomnie. Dans la plupart des cas l'évolution est favorable, la guérison est de règle en quelques jours sous l'influence de soins antiseptiques. Car c'est l'état antérieur de la bouche et des dents qui, comme pour la stomatite mercurielle, joue le rôle capital dans l'étiologie. Cependant remarquons que le tartrobismuthate donne un pourcentage plus élevé d'accidents buccaux.

b) *Troubles gastro-intestinaux.* Ils sont en général peu accusés et rares, se bornant tout au plus à un état nauséeux avec ou sans vomissement, plus rarement une crise gastrique, courte en général. Les troubles intestinaux sont encore plus rares, constipation ou plus souvent diarrhée par crise.

II. — Action sur le foie.

Comme nous l'avons vu au chapitre toxicité, l'action du bismuth sur le foie a été signalée dans les recherches expérimentales. Cependant, en pratique journalière, cette action est à peu près négligeable surtout comparativement à celle des arsenicaux. Quelques cas d'ictère ont été signalés pourtant par MM. Jeanselme,

Fournier et Guénot, Hudelo et Rabut, Drouet et J.-May (de Montévideo).

On pourrait encore ouvrir à ce propos une discussion analogue à celle qu'ont suscitée les ictères au cours du traitement arsenical de la syphilis et se demander si l'ictère est du à une hépato-récidive ou à la toxicité du médicament, nous n'insisterons pas. Néanmoins, le fait que le foie peut être touché par le bismuth, doit nous faire penser, et nous reviendrons sur cette question, que les accidents hémorragiques dans un certain nombre de cas sont conditionnés parfois par une insuffisance hépatique plus ou moins marquée.

III. — Action sur la peau.

Les manifestations cutanées sont également rares mais peuvent revêtir des modalités diverses.

1° **Prurit** :

— *généralisé*, sans modification du tégument;
— *localisé*, au niveau de l'injection ou sur un point quelconque du corps.

2° **Eruptions précoces et fugaces** :

— *à type urticaire en général*;
— *à type érythémateux*, généralisé sans prurit, papulo-squameux, lichénoïde, scarlatiniforme simple ou purpurique;
— *à type purpurique*, piqueté, placards.

3° **Eruption Stardives et prolongées** :

— *dermatite à type érythémato-squameux*;
— *dermatite exfoliatrice*, rappelant celle de l'arséno-benzol.

IV. — Action sur les reins.

Lors des premiers essais thérapeutiques, l'action du bismuth sur les reins semblait très marquée : en réalité, actuellement, elle paraît des plus légères. On a signalé de la polyurie, de l'albuminurie[1]. MM. Hudelo et Rabut ne signalent que 3 cas d'albuminurie sur plus de 10.000 injections.

Les néphrites bismuthiques sont attribuées par M. Milian à une infection secondaire à point de départ buccal, et même dans les cas sérieux signalés, le pronostic a été bon, car il n'en est jamais résulté de néphrite chronique.

La coloration noire des urines, signalée au cours de traitement prolongé, est un phénomène sans importance dû à du sulfure de bismuth qui n'indique nullement, comme l'a fait remarquer M. Milian, une lésion rénale.

V. — Action sur le système nerveux.

Certains phénomènes, d'origine encore assez obscure, sont immédiats :

Vertiges, étourdissements, éblouissements, angoisse thoracique, palpitations, étouffements, sueurs abondantes, réaction conjonctivale, parfois véritable crise nitritoïde ou phénomènes cardiaques inquiétants.

1. P. Blum, « Paris Médical »; 19 juillet 1922.

On a signalé des troubles moteurs : faiblesse passagère des membres ou parésies diverses.

Certains autres phénomènes sont plus tardifs : céphalée passagère ou permanente, somnolence ou agitation, insomnie, douleurs articulaires et myalgies.

VI. — Action sur l'état général.

C'est en général la manifestation la plus commune et la plus nette, mais d'intensité variable.

L'asthénie bismuthique est bien connue, presque constante, elle survient soit au cours, soit à la fin du traitement, souvent réduite à une simple sensation de fatigue, mais parfois s'accompagnant de pâleur et d'amaigrissement. Tous ces symptômes étant généralement passagers. Assez souvent on peut noter le lendemain de l'injection, une réaction thermique avec courbature, *grippe bismuthique*, avec céphalée, frissons, sueurs, parfois vomissement et diarrhée.

Tout rendre dans l'ordre en général en 24 à 48 heures. Si ces phénomènes se reproduisent à chaque injection, il y a indication de cesser le traitement par le bismuth.

VII. — Accidents locaux :

Les fautes de technique étant éliminées, il faut signaler cependant :

La douleur locale pendant ou après l'injection.

Les nodosités.

Les indurations profondes avec circulation collatérale.

Les abcès aseptiques, signalés surtout avec certains hydroxydes, et dont l'étude est actuellement à l'ordre du jour.

Les *hémorragies locales* par l'aiguille, ou après l'injection et les *hématomes* dont nous reprendrons l'étude ultérieurement.

La Dermite livédoïde et gangréneuse de la fesse, consécutive à une embolie artérielle, est un accident très rare observé par M. Nicolau [1] et par M. Barthélémy.

1. Annales des maladies vénériennes (mai 1925, page 321).

CHAPITRE VI.

Les accidents hémorragiques

Généralités

Comme le prouve le petit nombre d'observations qu'il nous a été possible de rassembler, les hémorragies au cours de la bismuthothérapie sont des accidents véritablement exceptionnels étant donné le nombre imposant d'injections pratiquées journellement sans incidents.

Mais la rareté d'un fait n'est pas une raison suffisante pour l'ignorer ou le considérer comme négligeable, et nous avons pensé qu'il pouvait être utile d'attirer l'attention sur lui. Le premier cas sérieux a été publié croyons-nous par M. Drouet en février 1923 dans l'*Action médicale.*

Bien moins fréquentes et bien moins étudiées que les hémorragies dues aux arsenobenzènes, celles que l'on observe avec le bismuth sont également bien moins graves, remarquables par leur bénignité habituelle qui dans l'immense majorité des cas permet même la continuation prudente de la médication (voir observations IV, V, VII...)

Nous estimons, en conséquence, que ces faits loin de diminuer en quoi que ce soit la valeur du bismuth en tant que médicament antisyphilitique, prouvent au contraire qu'il constitue, à l'heure actuelle, une acquisition bien précieuse pour notre arsenal thérapeutique, principalement chez des malades de constitution peu robuste, intolérants aux arsénobenzols, ou porteurs de tares organiques, contre-indiquant toute autre médication.

Symptomatologie des hémorragies

Ainsi qu'il ressort des observations qui vont suivre, les hémorragies peuvent présenter des modalités diverses, et intéresser les muqueuses du tube digestif, de l'appareil respiratoire, de l'appareil génital de la femme et enfin la peau.

Mais, c'est principalement le tube digestif qui est touché avec le maximum de fréquence et présente des hémorragies gastriques, intestinales, s'extériorisant par hématémèses et melœna. Nous ne parlerons pas des gingivorragies qui peuvent compliquer la stomatite.

Vient ensuite l'appareil respiratoire avec hémoptysies et épistaxis.

L'appareil génital de la femme peut être le siège de métrorragies, c'est un fait peu fréquent : d'une façon plus courante, on observe une avance des règles sur la date prévue et plus rarement une légère prolongation de leur durée.

Le bismuth ne paraît pas avoir d'influence sur l'écoulement sanguin normal de la délivrance, chez les femmes traitées pendant leur grossesse.

La peau enfin dans quelques cas est atteinte, le purpura a été observé dans sa variété dite purpura simplex, habituellement discret et isolé ou au cours d'un érythème mais jamais avec hémorragies profuses.

Il n'a pas été signalé, du moins à notre connaissance, d'hématurie ou d'hémoglobinurie isolées ou même au cours de néphrite dite bismuthique.

Le début est brusque parfois, ou bien il se fait après quelques prodromes plus ou moins marqués, dans les heures, les jours et même les semaines qui suivent une injection.

La quantité de sang perdu est variable, généralement peu abondante, elle peut dans certains cas devenir alarmante et créer un syndrome d'anémie aiguë avec hypotension, assez dramatique. Quoiqu'il en soit l'évolution est toujours bénigne, pourrions-nous dire, s'il n'avait été signalé un cas mortel, pour lequel d'ailleurs l'action directe du bismuth n'est certainement pas la cause principale ni unique de l'exitus.

Habituellement, tout rentre dans l'ordre en 24 à 48 heures; dans les cas les plus sérieux, un syndrome post-hémorragique peut se prolonger pendant 3 semaines (observation I, II) avec asthénie, anémie, fièvre, parfois anorexie et hypotension.

La plupart du temps, en surveillant de près le malade, la reprise de la médication bismuthée est possible.

Il nous reste à mentionner les *hémorragies locales*,

qui, bien entendu, sont des hémorragies traumatiques, présentant toutefois quelques caractères particuliers. Ces hémorragies locales sont très fréquentes autant que nous avons pu nous en rendre compte au cours des milliers d'injections de produits bismuthiques qu'il nous a été permis de pratiquer tant à la polyclinique de notre maître M. Hudelo, qu'aux consultations du soir à l'hôpital Saint-Louis.

Comme le fait très justement remarquer M. Lortat Jacob, dans son commentaire de l'observation de M. Guy Laroche à la Société médicale des hôpitaux, les malades qui n'ont jamais reçu d'injections de bismuth ne saignent pas au cours de la première série, à moins que, par un hasard exceptionnel, on ne pénètre dans une veine profonde ; au contraire dès que le malade a reçu plusieurs séries, on note ces hémorragies très couramment, le sang sort parfois en jet ou en bavant par l'aiguille dès qu'on l'a enfoncée, on est alors obligé de pratiquer une autre piqûre pour trouver un point qui ne saigne pas avant d'adapter la seringue et de pousser l'injection. Parfois, c'est par le trou de la piqûre, quand on a enlevé l'aiguille, que se produit une hémorragie.

On note habituellement chez le patient des empâtements, des tuméfactions fessières, au niveau desquels la peau est le siège d'une circulation collatérale veineuse accentuée, traduisant la gêne de la circulation profonde crée par la masse de produits bismuthiques accumulés et lents à se résorber ; dans ces conditions,

il arrive bien plus souvent que chez un sujet qui n'a jamais eu d'injections, que l'on tombe avec l'aiguille dans une de ces veines dilatées qui avoisinent les enkystements.

La friabilité particulière des tissus qui réagissent contre ces corps étrangers explique également la fréquence des hémorragies locales ; notre observation XIII d'hématome relève sans doute de cette pathogénie.

M. Lortat Jacob fait également intervenir la « tendance hémorragique qui se montrerait au moment de la saturation bismuthique ».

Dans le chapitre VIII, où nous aborderons l'étude de la pathogénie des hémorragies générales, nous ne reviendrons pas sur les hémorragies locales qui nous paraissent ainsi suffisamment expliquées.

CHAPITRE VII

OBSERVATIONS

Observation I

(*Personnelle*).

Mme A..., âgée de 51 ans, obèse, pesant 95 kilos, atteinte d'une aortite spécifique (maladie d'Hodgson) avec gros cœur, très grosse aorte, mais de calibre uniforme, comme l'a montré l'examen radioscopique.

Enorme souffle diastolique piaulant, prédominant à la pointe.

Hypertension : 22 à 24 de Mx

14 de Mn, avec l'appareil Vaquez Laubry.

La malade ignore sa spécificité.

Elle n'a jamais présenté d'accident primaire ni secondaire. Plusieurs B. W. furent négatifs. Petits signes de Tabès : légère paresse pupillaire d'un côté, réflexes patellaires diminués. En outre plaque de leucoplasie jugale. Pas de gros foie, pas d'adénopathie. Azotémie normale.

Les seuls symptômes fonctionnels présentés par la malade sont de petites crises à type angineux, extrêmement courtes, quand la malade commence une promenade et qui sont calmées par l'ingestion de trinitrine.

En présence de tels symptômes, on décide de soumettre la malade à un traitement bismuthé (*Quinby*).

— Une première série de 12 injections est pratiquée sans incidents.

Une seconde série est commencée; on pratique 12 injections.

— Quand 3 jours après (55 heures) la dernière injection, la malade dans la nuit présente un *meloena* extrêmement abondant et rejette du *sang liquide* et des *caillots*.

Etat subsyncopal, signes généraux d'hémorragie; dans les 12 heures, *sept hémorragies* se produisent.

On n'entend plus le souffle diastolique et la pression artérielle baisse à 12 de Mx et 6 de Mn.

Il est difficile d'évaluer la quantité de sang perdue, mais il semble bien qu'elle a dû dépasser un litre et demi ? Le traitement a consisté en injections sous-cutanées de s rum sérique de MM. Dufour et Le Hello (anthéma) et de sérum de cheval (hémostyl).

Chlorure de calcium, glace, sérum glucosé.

Les phénomènes post-hémorragiques, anémie, hypotension se sont prolongés pendant au moins 3 semaines.

L'hémorragie ne s'est jamais reproduite. Un examen radiologique du tube digestif s'est montré complètement négatif.

Observation II.

(*Guy Laroche et Bodson.* — Société médicale des Hôpitaux. Séance du 2 mai 1924. — *Bodson.* — Intolérance au Bismuth dans le traitement de la syphilis. Thèse de Paris 1924.)

— Mme B..., âgée de 44 ans, corsetière, entrée le 19 décembre 1922 à l'hôpital de la Pitié dans le service du docteur Josué et présentant à son arrivée des signes ayant fait porter le diagnostic d'hémiparaplégie avec signes cérébelleux due à des lésions diffuses de vascularite syphilitique et affectant le type de sclérose en plaques.

Le mari était syphilitique.

La réaction de B. W. était positive dans le sang et la P. L. donnait les renseignements suivants :

Lymphocytes : 2,

Albumine : 0, 40,

B. W. : H 8.

Benjoin colloïdal : Positif.

On fait à ce moment une série de Bi-iodure de Hg qui est bien tolérée et à la suite de laquelle on peut noter le 28 février la disparition des signes de paralysie faciale qui étaient assez marqués lors de son entrée.

Le 22 avril, les signes s'étant accentués : (brûlure et fourmillements au membre inférieur droit et tremblement cérébelleux plus accentué), on fait une nouvelle P. L. qui donne les résultats suivants :

Lymphocytes : 6,

Albumine : 0, 40,

Benjoin colloïdal positif.

C'est à ce moment qu'on commence le Bi par une série bien tolérée de 15 injections de *Quinby* faites à 3 jours d'intervalle. A la suite de ce traitement, la parole est redevenue plus facile, les tremblements des membres supérieurs ont rétrocédé, et la malade peut à nouveau se livrer aux travaux de l'aiguille. On lui fait cependant, en mai et juin, quelques injections intraveineuses de novarsénobenzol, qu'on suspend à cause de la difficulté de pratiquer les piqûres, chez cette malade très adipeuse.

En juillet, août, septembre, on pratique une série de 15 injections de *Quinby* sans noter le moindre accident, malgré cette thérapeutique les signes fonctionnels s'aggravent.

Depuis fin septembre, la malade ne peut plus se lever, les réflexes tendineux sont devenus plus vifs, on trouve du clonus de la rotule et du pied droit, une exagération des réflexes de défense avec abolition de réflexes cutanés abdominaux, un tremblement plus marqué, du nystagmus.

En présence de ces phénomènes, on décide d'entreprendre après 6 semaines de repos un traitement bismuthique plus intensif et la malade est mise au *Curaluès*, à raison d'une ampoule de 2 cc. tous les 3 jours.

Les 5 premières injections sont bien tolérées. A la suite de la 6e injection, pratiquée le 25 octobre, survient une élévation progressive de la courbe de température qui est de 38° le 28 octobre au matin.

L'examen des différents viscères ne révélant aucun phénomène susceptible d'expliquer cette fièvre, on pratique une 7e injection.

Le soir, la température est à 38° 4, la malade se plaint alors pour la première fois d'une céphalée très violente avec douleurs gingivales et sensation de sécheresse buccale, on trouve un liseré bleu-grisâtre au niveau de la gencive supérieure. La malade est agitée, secouée de frémissements. La nuit est mauvaise, le sommeil presque absent et entrecoupé de cauchemars.

Le lendemain 29 octobre, la malade est somnolente et quand on essaie de l'interroger ses réponses sont confuses, incohérentes, de temps en temps, elle sort de son état de torpeur, pour prononcer spontanément des phrases sans aucune suite, ni aucun sens.

Le faciès est d'une pâleur extrême, plombé. Pendant la journée, émission de *deux selles sanglantes*, alors que la veille, la malade s'était plainte de coliques abdominales avec constipation, pas d'albumine.

La température à 38° le matin monte à 38° 4 le soir. Le jour suivant, 30 octobre, le subdélire et la somnolence persistent et le soir la température est à 39° 2. Malgré l'atténuation progressive des signes généraux à partir du 30 octobre, la courbe thermique qui s'était élevée jusqu'alors d'une façon régulière jusqu'aux environs de 39° se met alors à revêtir un type à grandes oscillations de 1, 2 et même 3 degrés.

Cet état persistant du 5e au 12e jour de l'intoxication. A ce moment, les signes nerveux ont disparu ainsi que la

stomatite, néanmoins la courbe de température est encore capricieuse, oscillant encore du 13e au 19e jour entre 37° et 38°. — Ce n'est qu'à partir du 20e jour qu'elle reprend son type normal.

Observation III

(*R. Debré et Mlle Crémieu Alcan. — Journal des Praticiens*, 22 novembre 1924).

Enfant de 11 ans, présentant une splénomégalie considérable et gênante dont l'origine hérédo-syphilitique n'était pas douteuse.

Syphilis évolutive chez la mère, B. W. positif chez l'enfant. Est traité d'abord par le mercure, injections de sels solubles intraveineuses et intramusculaires, puis par l'arsénobenzol en injections sous-cutanées et intraveineuses. Ce traitement ne provoque aucune amélioration. Deux mois après, on commence un traitement bismuthique, l'enfant reçoit 3 injections de 1 cc. de *Quinby* (9 cgr. de Bi-métal) à raison d'une injection par semaine. Le lendemain de la 3e injection, se produit une *hémorragie intestinale* profuse qui malgré tous les efforts thérapeutiques entraîne la mort en 48 heures.

Observation IV

(*Drouet et Rouèche*, Hôpital, avril 1924).

Mme P..., 24 ans. Syphilis secondaire, intolérante aux injections intraveineuses de novarsénobenzol (à partir de la 4e injection à 0, 45 de novar, choc fébrile débutant 1 heure après l'injection).

Intolérance également aux injections intramusculaires

d'*éparséno* (choc fébrile prolongé avec amaigrissement de 3 kilos).

A la 2e injection et dernière d'éparséno (0, 20) a eu des petits *filets de sang* par le nez pendant 3 jours.

Mise au traitement bismuthé, sous forme de *tartro-bismuthate*, à raison d'une injection intrafessière par semaine, les premières injections à 0,20, 0,30 sont bien supportées et ne donnent lieu à aucun phénomène d'intolérance, pas de liseré gingival, pas d'albumine, l'état général altéré par les injections arsenicales est devenu exellent.

Le 2 mars 1923, injection intrafessière de 0, 40 (soit 0, 25 de Bismuth-métal); le soir de cette 3e injection, céphalée qui oblige la malade à se coucher, angine.

Le lendemain, 3 mars, tout est disparu.

Le 4 mars, le lieu de l'injection, qui était resté à peu près indolore pendant 48 heures, est le siège de douleurs beaucoup plus vives qu'à l'habitude.

Le 6 mars, au réveil, céphalée violente, qui oblige la malade à garder le lit.

Nausées, fière probable.

Vers 3 heures de l'après-midi, un *vomissement de sang* (un verre) avec caillots rouges.

Une demi-heure plus tard, *nouvelle hématémèse* de sang rouge (un verre).

Puis tout rentre dans l'ordre et la malade se sent de nouveau bien. Cependant sensation de fatigue et appétit moins bon.

Le 9 mars, la malade pèse 54 kilos au lieu de 55 kg. 300 le 23 février.

On constate, sur la fesse, une induration locale, non inflammatoire.

A aucun moment, il n'y a eu de purpura, ni d'albuminurie, ni de gingivite.

Le 20 mars, règles normales, la malade se plaint encore de céphalée.

Le 6 avril, *le traitement a pu être repris* prudemment avec du bismuth.

Huit injections intra-musculaires ont pu être faites à raison de une par semaine, à 16 et 20 cgr. de Bismuth-métal.

Le Wassermann a pu finalement être négativé le 30 juin et une ponction lombaire pratiquée le 24 août a montré un liquide céphalo-rachidien normal.

Les injections de sécurité n'ont pu être faites en raison du départ de la malade pour l'étranger.

A noter qu'antérieurement aux accidents qui viennent d'être rapportés, Mme M..., n'avait jamais présenté de phénomènes hémorragiques.

Observation V

(*Drouet et Rouêche.* — Hôpital, avril 1924).

M. P..., 39 ans. Syphilis datant de 1919 a été soigné précédemment par du novarsénobenzol, des séries de cyanure de mercure et des suppositoires d'onguent mercuriel; il est à noter qu'après une série de Novar, le malade présenta un *ictère* d'une durée de 5 mois (avril-août 1920). En mars 1923, le malade présente un nouvel *ictère* d'une durée de 2 mois. C'est à ce moment que les auteurs le voient, une nouvelle réaction pratiquée par M. Bauer, montre un B. W. suspect. On pratique une série de Bismuth en mai 1923.

A la 6e injection : *hématémèse*.

Le malade examiné présente une hématémèse très abondante avec sensation de plénitude gastrique, aucun signe de localisation pulmonaire n'a été constaté.

Voici, fidèlement rapporté, le récit de l'incident par le malade lui-même :

« A partir du 17 mai 1923, grande lassitude, sensation de douleur.

Le 19 mai 1923, à 4 heures, après la 6e injection de Bismuth,

étant couché, survient une hémorragie : 2 *bouchées de sang rouge* très foncé, *matières noirâtres*, ensuite grande fatigue, alité pendant 5 jours, affaibli, tout travail est impossible, 3 semaines environ de repos 16-30 juin.

Reprise jusqu'à la fin de la série d'injections de Bismuth à raison d'une par semaine, mieux supportées que les premières.

Retour à la santé, l'appétit et le sommeil sont bons, les forces reviennent, aucun malaise.

Cependant le 3 août 2 *selles noirâtres*, les jours suivants elles reprennent leur couleur naturelle et l'état général va toujours en s'améliorant.

1er septembre, 2e série d'injections de Bismuth par semaine. Bien supportée, la santé continue à être bonne.

14 septembre : la 4e injection a été faite le 11 septembre à 8 h. du soir.

Hémorragie plus abondante que celle du 19 mai. Syncope de courte durée, sueurs abondantes.

L'*hématémèse* a été précédée pendant une heure d'une grande lassitude et d'un embarras gastrique.

Les aliments du repas de midi étaient mélangés au sang. Rien au cours de la journée n'avait fait prévoir cette hémorragie si ce n'est quelques petites douleurs abdominales dans l'après-midi.

Alité pendant 5 jours. Pas de fièvre. Bon sommeil, en voie de rétablissement, moins affaibli qu'à la première hémorragie, il n'y a pas eu d'interruption de l'appétit ».

Le malade a été examiné au point de vue pulmonaire et gastrique, il ne tousse pas, l'auscultation et l'examen radioscopique ne révèlent aucune lésion.

M. Dufour qui a examiné le malade à la radioscopie n'a trouvé aucune image anormale de l'estomac, ni du duodénum; il conclut à une hyperémie toxique bismuthique de la muqueuse gastrique et à la nécessité d'un traitement hydrargirique seul. Le malade présente au niveau de l'os malaire gauche et du sternum des reliquats d'ostéite bacillaire.

Observation VI

(*Drouet et Rouêche*, Hôpital, avril 1924).

M. D..., 45 ans, Syphilis ancienne abolition des réflexes achilléens, Wassermann négatif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, traité pendant de nombreux mois par le novarsénobenzol intraveineux à hautes doses, a reçu ensuite à l'hôpital Cochin 5 séries de 10 injections intramusculaires de Bismuth à raison de 2 injections de 0 gr. 30 d'*iodo-bismuthate de quinine* par semaine, soit 0 gr. 15 de Bi-métal par semaine. Ces séries de Bismuth, séparées par des périodes de repos d'un mois, n'ont jamais provoqué de stomatite, ni de fatigue, ni d'incident d'aucune sorte.

La dernière injection a été pratiquée le 28 juillet 1923.

Le 6 septembre à 4 h. du matin, le malade a brusquement *vomi du sang*, en grande quantité (400 à 500 gr.)

Il y a eu aussitôt après l'hématémèse, un *melæna* très abondant, melœna qui a persisté de moins en moins fort jusqu'au 16 septembre.

Rassemblant, par la suite, ses souvenirs, le malade a eu l'impression par les malaises qu'il ressentait qu'il devait déjà saigner dans son estomac depuis 36 heures, lorsque l'hématémèse s'est produite; d'autre part, l'appétit avait décliné pendant les 10 jours qui précédèrent l'hématémèse. quand on examine le malade le 1er octobre 1923 on trouve le teint encore un peu jaunâtre et anémié; la langue est sale, pas de liseré gingival, pas d'albumine.

L'appétit revient peu à peu.

L'épigastre n'est pas sensible.

Il existe de temps à autre quelques brûlures d'estomac, comme il en existait depuis de nombreuses années, de temps en temps, le malade vomissait et se faisait même vomir quand il avait des troubles gastriques. Un examen chimique des selles pratiqué le 8 octobre par le docteur Hugel a montré

la présence d'une faible quantité de sang, un examen radiologique pratiqué le 10 octobre à l'hôpital Cochin n'a rien montré d'anormal.

Les injections de bismuth (2 fois 0 gr. 25 par semaine) *ont été reprises* à l'hôpital Cochin le 9 octobre 1923.

M. D..., a reçu sa 5e injection le 22 octobre. Bon état général, pas de fatigue, aucune réaction, aucune hémorragie

Observation VII.

(*Drouet et Rouêche*, l'Hôpital, avril 1924).

Mme R..., 38 ans. Syphilis ancienne ou héréditaire avec B. W. positif, diagnostiquée, il y a seulement 2 ans.

A eu une hémoptysie et quelques rares bacilles dans les crachats.

Le diagnostic porté par le docteur Küss a été celui d'infiltration peu étendue des 2 sommets, avec prédominance à gauche.

La santé s'était complètement rétablie, surtout après des injections de novarsénobenzol faites il y a deux ans.

La malade est devenue rapidement intolérante aux arsenicaux, et avait pour cette raison suspendu à regret son traitement pendant 16 mois.

Quelques malaises, crises d'angoisse, troubles sensitifs attribués à juste titre par la malade et par son médecin à l'infection syphilitique, ayant de nouveau fait leur apparition, Mme R. se décide en mai 1923 à reprendre son traitement.

Le 15 mai, injection sous-cutanée de 0 gr. 06 de sulfarsénol. Réaction à peu près nulle, légère sensation de fièvre, une heure après l'injection. Température 37°5.

Le 22 mai, injection sous-cutanée de 0 gr. 08 de sulfarsénol. Cinq minutes après l'injection, odeur d'éther et insensibilité du palais; une heure plus tard, sensation d'avoir la main droite morte, frissons violents, nausées, vomisse-

ments. Tous ces malaises durent une heure; 7 à 8 selles diarrhéiques, le lendemain.

Fatigue 4 à 5 jours. Règles normales.

Le 29 mai, la malade se sent très bien; tous les troubles qu'elle attribue à la syphilis ont disparu.

Elle ne se sent plus la même, dit-elle, et veut continuer les injections de sulfarsénol.

On l'en dissuade et on institue prudemment le traitement bismuthé. Le 20 mai à 7 h. du soir, injection de 1/2 centimètre cube de *bismuth* en suspension huileuse, soit 0 gr. 04 de Bi-métal.

Aucune réaction locale, ni générale, les deux premiers jours.

Le 1er juin, au réveil, en se levant, Mme R..., fait une *grosse hémoptysie* qui se renouvelle les 2 et 4 juin.

Pas de fièvre, douleurs dans le dos.

Toux sèche depuis, la malade ne toussait plus depuis plus de 2 ans.

Les règles qui existaient très peu abondantes depuis le 28 mai, ont été brusquement arrêtées par l'apparition de l'hémoptysie.

Mme R..., avait reçu 4 à 5 jours avant l'hémoptysie une balle de tennis sur le sommet du poumon gauche.

Observation VIII

(*Drouet et Rouêche*. Hôpital, avril 1924).

M. H..., 23 ans, syphilis datant de 2 ans, traitée par les arséno-benzols.

Vu en juin 1923.

B. Wassermann partiellement + Hecht positif (Bauer).

On institue un traitement bismuthique à raison de 2 injections par semaine.

Injections très bien supportées jusqu'à la 5e.

A ce moment, sans aucun signe pulmonaire, le malade présente *une hémoptysie*, qui dure, par petites quantités de sang, toute une demi-journée, sans réaction fébrile.

Le malade est habituellement en bonne santé et ne présente aucun foyer pulmonaire. Examen pulmonaire et radioscopique négatif. Les injections de Bismuth ont été *espacées* soit une par semaine, et on n'a pas eu à constater d'autres incidents par la suite.

Observation IX

(*inédite*).

(Policlinique du docteur Hudelo. Hôpital Saint-Louis)

Mme C..., Jeanne, dossier 9486, 52 ans.

Syphilis héréditaire. Epilepsie depuis l'âge de 14 ans. Crises d'épilepsie actuellement moins fréquentes, tous les 4 mois environ, soignée par le Bromure. ozène. Réflexes rotuliens normaux.

Pas d'albuminurie.

Le 5 janvier 1925 : H_1 W_6.

On commence un traitement au *Quinby*. Série de 15 injections bi-hebdomadaires, liseré gingival, pigmentation linguale.

Le 1er juillet 1925 : *Hémoptysie.*

Soupçons de bacillose ancienne ?

Par la suite vient irrégulièrement; 2 injections sous-cutanées de sulfarsénol.

Le 19 janvier 1926 on reprend le traitement par le Quinby sans incident.

Observation X

(*inédite*)

(Policlinique du docteur Hudelo. Hôpital St-Louis).

Mme F..., Jeanne, dossier n° 7749, 39 ans, couturière. Traitée pour roséole, syphilides papuleuses circinées péribuccales W_0 H_0.

Mise au traitement le 23 janvier 1924.

Une injection de cyanure de Hg.

Une injection de 0 gr. 30 de novarsénobenzol, puis bismuth, la malade ayant de mauvaises veines.

7 injections de *Curaluès* et 5 *Quinby*, à la fin de cette série H_0 W_8.

Nouvelle série de 18 injections de *Quinby*, à la fin de la série H_x W_8.

Nouvelle série de 24 injections de *Quinby*, à la 22e injection, le 4 novembre 1924, le malade a une *épistaxis*.

Nouvelle série de 23 injections de *Quinby*, en janvier-février 1925, la malade a des *épistaxis répétées*.

On l'adresse en médecine générale pour consultation .

On lui trouve : une tension artérielle maxima à 19; un bruit de galop. On la met à une cure digitalique.

Une série de 6 injections de 6 divisions d'huile grise.

Le 15 juillet 1925, on *reprend* une nouvelle série de 20 injections de *Quinby* bien supportées.

Observation XI

(*inédite*).

(Policlinique du docteur Hudelo. Hôpital St-Louis).

M. B..., Jean. Dossier 9056. 60 ans, adressé par le service d'ophtalmologie.

Syphilis ancienne, aurait eu un chancre, il y a 10 ans. 3 enfants morts jeunes de méningites. Une fille de 31 ans. Femme vivante, a fait une fausse couche, présente des ulcères de jambe.

Examen : Diplopie homonyme gauche, signe d'Argyll Robertson.

Réflexes achilléen, rotulien abolis.

Pas de troubles sphinctériens, ni moteurs.

Pas de leucoplasie.

Traces d'albumine dans les urines.

Le 15 juillet 1924 : H_3 W_8.

Le 18 avril : série de *Quinby* : 15 *demi*-ampoules prescrites par M. le docteur Hudelo.

Le 18 novembre : H_2 W_6. Plus de traces d'albumine.

Le 25 novembre : Série de 20 injections d'une ampoule de *Quinby* qui dure jusqu'au 3 mars 1925.

Le 3 avril 1925 : W_0.

Le 12 mai : Série de *Curaluès*.

Le 17 mai : Apparition de *purpura* simple sur les membres inférieurs.

On met le malade à l'Hectine.

Observation XII

(*inédite*)

(Polyclinique du docteur Hudelo. Hôpital St-Louis)

M. B..., Paul, 41 ans (dossier 9087) employé de bureau. Entré le 18 juin 1923 dans le service du docteur Hudelo, salle Du Castel, sorti le 4 juillet. Diagnostic d'entrée :

Roséole, Syphilides papulo-croûteuses, syphilides anales et scrotales, plaques de Legendre sur la nuque.

Balanite, adénopathie cervicale.

Inégalité pupillaire de naissance ?

H_0 W_0

A un fils de 14 ans.

A la suite d'une injection de 0, 15 de novarsénobenzol hémorragie intestinale, malade transporté à St-Antoine.

En février 1924, une série de 15 injections de *Quinby*.

30 juillet 1924 : Réflexes rotuliens, achilléens, pupillaires normaux.

Traces d'albumine. H_3 W_8.

3 septembre 1924 : Traces d'albumine. Une injection de *Bisermol*.

6 septembre : Eruptions maculeuses généralisées sur le tronc et les membres. La dernière injection de bisermol a été très douloureuse.

Examen : Cœur : souffle diastolique. Examen ophtalmologique pratiqué à Saint-Antoine le 13 septembre 1923. Atrophie optique de l'œil droit. Astigmatisme de l'œil gauche.

On fait au malade 0, 01 de cyanure.

10 septembre 1924 : Eruption a pâli. Le malade a fait une hémorragie rectale importante *après le cyanure* qui a nécessité son hospitalisation.

On fait une série de *muthanol*;

6 injections de *muthanol* du 10 au 2 octobre.

7 injections de *sigmuth* du 8 au 24 octobre.

27 novembre : le malade revient de la campagne. On a poursuivi son traitement.

Il a actuellement reçu 18 injections de *bismuth*; il a eu une *hémoptysie*. Arrêt d'un mois du traitement.

29 décembre : a été repris il y a quelques jours d'hémorragie rectale.

14 janvier 1925 : nouvelle série de *sigmuth*.

13 mars : Va mieux au point de vue hémorragies.

12 avril: Syphilides croûteuses du thorax, de la nuque et du cuir chevelu. Le malade a reçu, depuis le 14 janvier, 20 injections de *sigmuth*.

1er mai : Série de *muthanol* jusqu'au 1er juillet.

5 mai : Disparition des syphilides du thorax.

27 juin : Ulcération de jambe et du gros orteil. Lymphangite.

1er juillet-5 août : repos.

5 août : Nouvelle série de *muthanol.*

24 août : H_0W_x.

9 septembre : la jambe va mieux. *Hémorragies persistantes.*

18 septembre-22 octobre : repos.

6 octobre : *Hémorragies assez abondantes* rectales et *épistaxis.*

20 octobre 1925 : Persistance des *hémorragies rectales.*

22 octobre : Nouvelle série de muthanol; 13 injections jusqu'au 28 novembre; 13 novembre : hospitalisé pour hémorragies rectales.

11 janvier 1926 : Nouvelle série de muthanol.

Note. — On ne peut faire beaucoup état de cette observation, et attribuer ici au Bismuth une action hémorragique bien spéciale, puisque le malade avait déjà saigné à diverses reprises avec le mercure et les arsenicaux.

Observation XIII

(*inédite*)

(Policlinique du docteur Hudelo. Hôpital St-Louis).

Mlle D..., Alice, 24 ans (dossier 9181), coupeuse.

Début le 25 août 1924 par chancre syphilitique de la vulve avec adénopathie. Ultramicroscope positif. H_8W_x.

2 injections de 0, 01 de cyanure de Hg.

2 séries de novar.

Le 16 février 1925 : $H_0\ W_0$.

Février 1925 : Série de 20 injections de *Curaluès.*

18 mai 1925 : Nouvelle série de *curalués*.

A la suite de l'injection du 18 mai la malade a eu un *volumineux hématome* de la fesse qui l'a immobilisée 15 jours.

15 juin : Reprise du traitement sans autre incident qu'une stomatite assez marquée.

14 septembre : Série de Quinby, interrompue le 5 octobre à la suite d'une stomatite intense, mise au novar.

Observation XIV

(due à l'obligeance de M. A. Lévy-Franckel).

M. A. K..., âgé de 45 ans, obèse, est adressé le 20 avril 1922, sur le conseil d'un ophtalmologiste pour un traitement par l'iodo-bismuthate.

Il a eu, en janvier 1922, une infection dentaire et en février, un zona ophtalmique. Il persiste, actuellement, une zone rouge, érysipélateuse et de la conjonctivite phlycténulaire de l'œil droit.

Le pouls est ralenti (60 pulsations à la minute).

Aucun autre signe clinique de syphilis : rien à l'aorte, ni à la langue, mais B. W. +++. 2 enfants bien portants.

Femme présentant sur les jambes des lésions à type de tuberculides papulo-nécrotiques.

Le malade n'a jamais reçu de novarsénobenzol, ni d'autres arsénobenzènes.

Traitement : *Quinio-Bismuth* (3 cc.)

Le 11 mai, à la 5e injection, érythème d'abord scarlatiniforme, puis *purpurique*, des bras, de la région inguinale et des jambes.

Rien dans la bouche. Pas de fièvre, mais douleurs articulaires (genoux).

Traitement : chlorure de calcium.

Le 20 mai, l'érythème est en voie de disparition.

Le malade s'est purgé (sulfate de soude); à la suite de

cette purge, apparition de douleurs abdominales violentes, avec oppression et faciès grippé donnant le tableau d'une péritonite appendiculaire. Ces douleurs se calment assez rapidement par les opiacés et le repos. (A présenté des selles noirâtres, mais il n'a pas été pratiqué d'examen de laboratoire pour rechercher la présence du sang).

Le 25 mai, le malade se lève et reprend ses occupations.

L'éruption fut mise d'abord sur le compte de l'iode, mais un cas d'érythème signalé par MM. Hudelo et Clément Simon, fit admettre que le Bismuth lui-même pouvait être en cause [1].

Observations XV et XVI

(dues à l'obligeance de M. Clément Simon).

I. — Mme D..., 30 ans, sœur jumelle de la malade de l'observation suivante.

Syphilis en octobre 1919. Soignée d'abord par le cyanure de Hg. qui provoqua de la diarrhée sanguinolente, puis par le novar, l'hect ne, le sulfarsénol sous-cutané.

Elle présenta au cours du traitement arsenical du purpura et des ecchymoses.

Vue en 1922 par M. Cl. Simon, qui, en raison des hémorragies antérieures avec l'arsenic, la mit à l'huile grise.

B. W. négatif et pas d'accidents cliniques.

L'huile grise est mal supportée : diarrhée, coliques à la 3e piqûre. Mise au bismuth (Trépol).

A la 4e piqûre : fatigue générale et quelques *points de purpura* minuscules.

Le traitement par le bismuth a pu être continué sans inconvénient.

1. *Cf.* Séance de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie du 8 février 1923. (in *Bulletin* de la dite société).

II. — Mme K:.., 30 ans. Sœur jumelle de la précédente. Syphilis en juillet 1920. Soignée d'abord par le novar qui est bien supporté et qui ensuite provoque des hémorragies gingivales, nasales et des ecchymoses à l'endroit de la piqûre. Etat sérieux.

Vue en mai 1921. Présente une éruption papuleuse. B. W. fortement positif.

En raison des accidents antérieurs avec les arsenicaux, la malade est mise au cyanure de Hg., puis à l'huile grise. L'éruption disparaît.

B. W. négatif en février 1922.

Une récidive s'étant produite en plein traitement par le cyanure, la malade est mise au Bismuth (émétique de bismuth) il se produit comme chez sa sœur de petits *points de purpura* discrets et disséminés, qui n'empêchent pas la continuation du traitement.

Observation XVII

(due à l'obligeance de M. Rabut).

Mme P..., Blanche, 38 ans. Epilepsie. Examinée à l'occasion de syphilis primaire du mari.

Examen clinique négatif, mais Hecht positif.

5 juin 1924, mise au novarsénobenzol; la dose de 0, 30 provoque de la céphalée; la dose de 0, 90 de la céphalée et des vomissements.

1er septembre 1924 : nouvelle série de novar.

Le 13 octobre, la dose 0, 75 est mal supportée.

Le 27 octobre, la malade est mise au *curaluès*. La 1re série dure jusqu'au 29 décembre.

Deuxième série commencée le 29 janvier 1925, le Hecht est encore positif, mais la malade n'a plus eu de crises nerveuses depuis 6 mois.

Le 19 février : arrêt par suite de stomatite.

3e série commencée le 20 avril 1925; le Hecht est encore positif.

Le 15 juin, après la 16e piqûre, la malade a eu une *légère métrorragie.*

On termine la série à l'oxymuth.

Le 6 août 1925, le Hecht est négatif, mais il se produit un abcès à la fesse gauche bientôt suivi d'un abcès de la fesse droite. Ouverture spontanée.

Suppuration des 2 côtés persiste le 29 octobre.

Le 2 novembre 1925, on met la malade au sulfarsénol.

Observation XVIII

(due à l'obligeance de M. Clément Simon).

Mme L..., 24 ans. Syphilis datant de 1917.

Soignée pour un B. W. faiblement positif.

Sans symptômes actuels.

Après la 3e piqûre de curaluès, céphalée violente pendant 3 jours. Douleurs lombaires, *métrorragie.*

Après interruption de quelques jours, continuation du traitement sans incidents.

Observation XIX

(due à l'obligeance de M. Clément Simon).

Mme D..., 29 ans. Syphilis en juillet 1922.

B. W. : positif. Abolition du réflexe rotulien gauche.

Ponction lombaire : lymphocytes 10 à 12 par mm³. Albumine, 35 cgr. B. W. négatif.

Retard de règles de 4 mois. Traitée par le curaluès. Après la 5e piqûre : *pertes de sang* avec gros caillot (réserves à faire pour un avortement ?)

Le traitement a pu être continué au curaluès.

Observation XX

(due à l'obligeance de M. Clément Simon).

Mme Man..., 19 ans. Syphilis avec B. W. positif.

Traitée par le Bismuth.

Après la première piqûre, légère métrorragie qui n'empêche pas le traitement.

Observation XXI

(due à l'obligeance de M. Clément Simon).

Mme Bat..., 19 ans.

Chancre induré de la grande lèvre gauche.

Après la 5e piqûre de Bismuth : métrorragie.

Interruption du traitement 8 jours, on peut continuer le Bismuth.

La malade revue un mois après continue à perdre du sang.

Observation XXII

(Gougerot, Polyintolérances aux antisyphilitiques, observation VI. *Paris médical*, 6 mars 1926).

M. Be... est « nerveux », atteint depuis plusieurs années d'une insuffisance mitrale rhumatismale avec tachycardie et peut-être aortite.

Il a une tendance *hémophilique.*

Chancre méconnu en février 1920, plaques muqueuses en avril et en mai 1920 qu'un médecin traite par des pilules de protoïodure de mercure.

Présente en août 1921 des papules circinées érosives du gland et du fourreau. B. W. positif.

On commence enfin un traitement intensif.

Première cure de 6 gr. 54 de sulfarsénol en septembre-octobre 1921 qui est bien tolérée.

Deuxième cure de 6 gr. 48 de sulfarsénol en décembre-janvier 1922; le 28 janvier B. W. : H_{764} H_2 H_{654}.

A la fin de cette cure arsenicale, il accuse des paresthésies des plantes des pieds, surtout à gauche, diminution marquée des réflexes achiléens, diminution des réflexes rotuliens.

Il y a donc névrite toxique arsenicale par saturation arsenicale.

Troisième cure : mercurielle; une injection musculaire de calomel le 14 février est tolérée; une 2e le 20 février déclanche des accidents intenses : frissons, fièvre, mauvais état général, œdème et douleurs violentes au point d'injection disparaissent en 48 heures.

Il semble donc y avoir eu anaphylaxie au calomel. On recommence le mercure sous forme de cyanure, qui est bien toléré : 10 injections de 0 gr. 01 en mars 1922.

Quatrième, cinquième, sixième, septième cures de 10 injections de cyanure de Hg du 11 au 31 avril du 10 au 30 mai, du 10 au 30 juin, du 24 juillet à mi-août 1922 (bien tolérées). B. W. : H_{654} H_2 H_{844} le 29 juillet 1922.

Huitième cure : 12 injections d'hydroxyde de bismuth du 18 août au 3 octobre 1922 (bien tolérées).

Neuvième, dixième, onzième, douzième cures de 10 injections de cyanure en novembre 1922 et janvier, février, avril 1923 (bien tolérées). B. W. : 765, 3, 766 le 3 janvier 1923.

Treizième cure de 12 injections d'*hydroxyde de bismuth* du 8 mai au 22 juin 1923. Cette cure le fatigue beaucoup et provoque des *hémorragies rectales de sang rouge* sans hémorroïdes appréciables. B. W. : 877, 4, 876 le 3 juillet 1923.

Quatorzième cure de 12 injections de bismuth en août septembre 1923 (mieux tolérées).

Quinzième cure de 10 injections de cyanure en novembre 1923 (bien tolérée).

Le 12 décembre 1923 : B. W. 887, 5, 876.

Seizième cure de 12 injections de Bi du 25 janvier au 5 mars 1924 (bien tolérée).

Dix-septième, dix-huitième, dix-neuvième cures de 10 injections de cyanure en avril, août, octobre 1924 (bien tolérées). B. W. 877, 5, 877 le 20 août 1924 et le 21 janvier 1925.

Vingtième cure de 12 injections d'hydroxyde de bismuth du 12 janvier au 30 mars 1925.

La première injection ne provoque aucun trouble, la 2e et la 3e donnent des troubles apparaissant 10 minutes après la piqûre, oppression, malaise général intense, sensation de courbature, congestion de la face, gonflement des veines, bourdonnement d'oreilles, en un mot aspect de crise nitritoïde, déjà signalée par M. Gougerot dans l'anaphylaxie bismuthique.

La 4e piqûre redonne les mêmes phénomènes plus intenses, la 5e (2 cc.) provoque des troubles extrêmement forts, si violents qu'il croit en mourir et qui durèrent 3 jours. Très courageux, il recommence en espaçant de 7 en 7 jours et en abaissant à 1 cc., il supporte suffisamment pour finir les 12 piqûres. B. W. 877, 5, 877, le 23 juin 1925.

Note. — Enfin nous devons dire, qu'au cours de nos recherches, nous avons eu entre les mains une dizaine d'autres observations d'hémorragies diverses survenues pendant des cures de Bismuth.

Si nous n'avons pas cru devoir les rapporter ici, c'est que le rôle joué par la médication, nous a paru par trop accessoire.

Nous citerons par exemple :

Epistaxis chez des hypertendus; métrorragies chez des femmes ayant dépassé 40 ans et porteuses probables de fibromes; hémoptysies au cours de syphilis pulmonaire; hémorragies variées peu importantes chez des malades ayant déjà saigné d'une façon plus sérieuse avec le novarsénobenzol, et mis de ce fait au Bismuth.

CHAPITRE VIII

Essai de Pathogénie des accidents hémorragiques.

Sans négliger, certes, le facteur coïncidence dont il faut faire état lorsque l'on aborde l'étude de toute pathogénie, il est actuellement hors de doute, que le Bismuth, tout au moins chez certains sujets, ou dans des conditions parfois assez obscures, puisse créer de toute pièce des hémorragies. Il est bien entendu que la production d'hémorragies chez un malade, en cours du traitement par le Bismuth, ne doit pas faire oublier, bien au contraire, l'examen complet des divers appareils susceptibles d'être le siège de lésions organiques indépendantes de la médication, et relevant d'un processus pathologique antérieur ou intercurrent.

Ces recherches permettent, dans une certaine mesure, de faire la part qui revient au Bismuth, et celle qui revient à l'affection hémorragique.

Ces hémorragies ont une pathogénie qui nous a semblée assez complexe, et qu'il serait par trop simpliste de rattacher toujours et dans tous les cas à une cause unique.

Nous allons donc envisager successivement les différents facteurs qui sont susceptibles d'intervenir isolément ou en association pour leur production.

I. Facteur toxicité.

Le premier qui s'est présenté à l'esprit des observateurs, et ceci de longue date, depuis que le Bismuth est employé en thérapeutique générale, est certainement l'intoxication médicamenteuse, c'est en effet le facteur qui paraît le plus fréquent et le plus important.

L'étude rapide, que nous avons faite dans un chapitre précédent, nous a montré que le Bismuth possédait une toxicité propre, lorsque l'on dépassait une certaine dose ; que l'on utilise un sel soluble ou un sel insoluble, qui dans certaines conditions, à la suite de modifications dans l'organisme, peut-être transformé en produits bismuthiques solubles ; ces produits mis en liberté manifestent rapidement leur toxicité. M. Guy Laroche, dans le commentaire dont il a fait suivre sa communication à la Société médicale des Hôpitaux, revendique uniquement le facteur toxicité, dans le déterminisne des accidents, et nous partageons entièrement son avis, en ce qui concerne la malade dont il rapporte l'observation.

En l'occurence l'intoxication bismuthique ne fait aucun doute. Les observations de la littérature classique antérieurement à l'utilisation du Bismuth en

syphilothérapie sont tout à fait superposables à l'observation II, comme dans celle-ci on retrouve l'état fébrile prolongé avec signes nerveux très accentués, troubles gastro-intestinaux, constipation puis diarrhée avec *hémorragies* intestinales.

En 1840, dans l'encyclopédie des sciences médicales, Lusanna signale de la façon suivante « des phénomènes scorbutiques » à la suite d'absorption de Bismuth :

La face prend un aspect plombé; les yeux perdent leur éclat, et s'entourent d'un cercle palpébral livide, la respiration est fétide, les gencives se gonflent; on observe de temps en temps des *hémorragies* soit de la muqueuse bronchique, soit de l'intestin. »

Les anciens auteurs considéraient ainsi les *diarrhées sanglantes et dysentériformes* au cours de l'intoxication digestive par le Bismuth, comme relativement fréquentes et d'un pronostic grave. Elles s'expliquaient facilement par les lésions congestives ulcéreuses et parfois même gangréneuses qu'on trouvait sur les côlons, à l'autopsie.

C'est la même pathogénie qui intervient dans les intoxications survenues à la suite de pansements de plaies ou de brûlures étendues avec des sels de Bismuth. Il se produit des troubles digestifs, vomissements, nausées, des troubles nerveux et rénaux, des éruptions cutanées et des *hémorragies*. Ces diverses lésions affectant souvent une extrême gravité.

Les phénomènes relatés dans certains cas au cours du traitement de fistules tuberculeuses par la pâte de

Beck sont du même ordre, M. Didry dans sa thèse de Paris (1922) sur la toxicité expérimentale du Bismuth a montré que l'intoxication aiguë par les sels solubles de Bismuth injectés sous la peau, ou dans les veines, donne les mêmes symptômes que dans les cas ayant été suivis de mort, et relatés dans les observations anciennes.

Le Bismuth tue par phénomènes nerveux, excitation du pouvoir excito-moteur, puis paralysie cardiaque, auxquels s'associent des troubles digestifs, choc dentaire au moment de l'injection, puis *diarrhée sanglante.*

L'autopsie montre un intestin rétracté et couvert de *suffusions sanguines.* Ces *hémorragies intestinales* ont été signalées dans plusieurs cas également par MM. Dalché et Villejean, dans l'emploi du sous-nitrate de Bismuth par voie buccale.

Le professeur Richaud les a rappelés dans son précis de thérapeutique et de pharmacologie[1] : « dans quelques cas, la stomatite se complique de gangrène et l'on peut voir survenir de l'albuminurie, de l'entérite avec *selles sanglantes* dysentériformes, une légère congestion hépatique avec polycholie ».

M. Bodson dans sa thèse de Paris (1924) sur quelques cas d'intolérance au Bismuth dans la traitement de la syphilis, soutient que les hémorragies intestinales peuvent être considérées comme étant d'ordre toxique pur relevant d'une intoxication bismuthique aiguë, conditionnée par des lésions hémorragiques, parfois ulcé-

1. *Action physiologique du sous-nitrate de bi (absorption)*, page 457, édition 1921.

reuses de la muqueuse digestive et plus électivement de la muqueuse colique.

En somme, on se trouverait en présence d'un véritable processus de nécrose hémorragique, comme on en voit au cours des diverses toxémies.

On peut se demander avec M. Guy Laroche, si on a affaire à une intoxication aiguë par le Bismuth, ou à des accidents relevant d'une accumulation du médicament.

Il est bien certain que le rôle de l'*accumulation* est prépondérant, en effet, une crise toxique aiguë ne s'explique que par l'introduction involontaire et massive du produit dans les veines, ce qui est bien rare, en employant la technique de l'injection en 2 temps. En admettant même cette introduction intraveineuse accidentelle de la préparation, les phénomènes observés sont généralement immédiats, analogues sans doute à ceux signalés par M. Civatte à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie [1]. Au contraire, dans l'observation II la malade présentait déjà avant la 7e injection un vague malaise avec fièvre, qui était dû probablement à une légère intoxication.

La notion de dose est également à retenir et nous y reviendrons.

Il y a lieu de remarquer, que, généralement les phénomènes toxiques ne se déclanchent qu'après un certain nombre de piqûres, voire après plusieurs séries d'injections. Dans ces conditions, on peut admettre

1. Séance du 13 novembre 1924.

une accumulation du Bismuth, due aux doses trop élevées et que l'organisme est incapable d'éliminer au fur et à mesure des injections. Nos observations I et II sont assez caractéristiques à ce point de vue. Qu'il s'agisse d'ailleurs de Mercure ou de Bismuth, comme le fait remarquer M. Guy Laroche, les injections de sels insolubles peuvent donner lieu à des résorptions irrégulières, à des phénomènes d'accumulation suivis de libérations massives dont le thérapeute n'est pas maître.

Certains auteurs ont fait intervenir le rôle d'une réaction trop alcaline des tissus de quelques individus, retardant ou empêchant l'absorption : ainsi une diminution de cette alcalinité, sous une influence quelconque, pourrait favoriser la solubilisation, donc l'absorption plus ou moins massive du Bismuth.

Ces faits expliquent les résultats assez discordants et d'interprétation délicate, des expériences sur la durée et la marche de l'élimination des sels insolubles de Bismuth injectés dans les muscles et que nous avons signalés.

Fait à remarquer encore : la réaction de Bordet-Wassermann peut rester positive et on croit se trouver en présence de bismutho-résistance. En réalité, il s'agit souvent d'une mauvaise absorption du produit insoluble. La diffusion du Bismuth dans l'organisme reste insuffisante. Et ce n'est précisément parfois qu'après la production d'accidents (effets un peu brutaux de l'action médicamenteuse), que l'on constate des modifications favorables de la sérologie. (Observations IV, XVIII).

La conclusion qui s'impose, c'est que la tolérance parfaite d'une dose de Bismuth ne peut être considérée comme une garantie d'inocuité vis-à-vis de la dose suivante.

II. Rôle du Foie.

A côté des cas précédents d'hémorragie qui relèvent manifestement de la toxicité directe du Bismuth, il faut faire état de cas où ces hémorragies ne surviennent qu'à l'occasion d'une insuffisance hépatique plus ou moins nette, conditionnée d'ailleurs probablement, et dans une certaine mesure, soit par le Bismuth, soit par des injections antérieures de novarsénobenzol, souvent déjà hémorragipares (observations XII, XV, XVI), ou mal tolérées (obs. IV); dans un grand nombre d'observations, en effet, il y a lieu de remarquer que des injections arsenicales ont été pratiquées antérieurement au Bismuth, dans d'autres au contraire, le Bismuth seul a été utilisé.

Enfin une nouvelle offensive du tréponème, vis-à-vis du foie, peut entrer en ligne de compte, des ictères, nous l'avons vu, peuvent se voir au cours de la bismuthothérapie, des hépatorécidives peuvent être le fait de traitements insuffisants.

MM. Hudelo et Rabut font jouer un rôle important à l'insuffisance hépatique dans les cas d'hémorragies qu'ils ont signalées à la Société de dermatologie et de syphiligraphie.

Nous manquons malheureusement d'observations assez détaillées, et il n'a pas été pratiqué chez les malades d'épreuves fonctionnelles de l'insuffisance hépatique, ou d'examens hématologiques qui viendraient à l'appui de cette hypothèse.

Nous avons un cas d'hématémèses chez un malade ayant présenté 2 ictères (observation V) antérieurement, et ce fait peut confirmer le rôle de l'insuffisance hépatique.

Les hémorragies sont en effet un des signes cliniques les plus importants de l'insuffisance hépatique, et tout particulièrement les épistaxis et le purpura. Nous pensons que la production de purpura (observations XI) chez un malade, ne doit pas être considérée ici comme un signal d'alarme aussi impérieux qu'au cours de l'arsénothérapie : car presque toujours on peut continuer le Bismuth, alors que les arsénobenzènes sont formellement contre-indiqués, si l'on veut éviter des accidents plus graves dans un avenir rapproché.

L'insuffisance hépatique peut rendre compte également des phénomènes de *choc hémoclasique* qui, pour la plupart des auteurs, constituent l'accident principal que l'on observe au cours des intolérances au bismuth.

Avec MM. Drouet et Rouêche, à propos de leurs observations (obs. IV, V, VI, VII, VIII) on peut expliquer le mécanisme des hémorragies soit par des lésions d'ordre purement toxique, lésions de la muqueuse gastrique ou du parenchyme pulmonaire, soit par des phénomènes humoraux et vasculo-sanguins d'ordre hémoclasique,

ainsi qu'on l'a soutenu pour les accidents hémorragiques dus aux arsénobenzènes.

Quoi qu'il en soit, actuellement, en absence de recherches de laboratoire et surtout de constatations nécropsiques il est difficile de se prononcer; mais il est probable, qu'il y a, dans la majorité des cas, intrication de plusieurs processus, toxique, hémoclasique anaphylactique ou autre, et si la localisation des hémorragies à un seul organe plaide en faveur de l'existence de lésions cellulaires muqueuses, ou parenchymateuses. par contre l'apparition d'hémorragies au milieu d'un cortège de phénomènes de choc, avec fièvre, céphalée, vomissement comme dans l'observation IV, fait penser à l'origine hémoclasique des hémorragies.

III. — Rôle de la rate.

A propos de l'observation III, rapportée par M. R. Debré et Mlle Crémieu Alcan, le problème pathogénique se complique du fait que le petit malade était porteur d'une grosse rate hérédo-syphilitique. Le cas est certainement complexe; l'action néfaste du bismuth est moins nette, il faut cependant remarquer qu'ici l'altération splénique est un facteur non négligeable, et que celle-ci pourrait peut être jouer un rôle dans le processus hémorragique, d'autant plus que certains auteurs ont démontré en effet par des analyses chimiques que le bismuth, au cours du traitement par ce métal, se fixe tout particulièrement sur la rate.

Il serait sans doute intéressant de rechercher l'action de la médication, au point de vue des hémorragies chez les paludéens, l'iodo-quinate de bi. est en effet utilisé contre les hématozoaires, mais nous n'avons pas trouvé dans les travaux publiés d'observations dans ce sens.

On peut se demander aussi à ce sujet comment des malades porteurs de splénomégalies d'origines diverses supporteraient le bismuth.

IV. — Rôle du terrain.

Le rôle nocif du bismuth est probablement favorisé par un terrain hémorragique. Nous avons vu le rôle du foie, il y aurait lieu de savoir si les insuffisants hépatiques congénitaux (hépatisme) acquis pathologiquement ou par intoxication endo ou exogène, ne seraient pas plus sensibles que d'autres. Le sexe ne paraît pas jouer un rôle particulier, et les hémorragies se sont produites aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

Les affections hémorragiques antérieures sont susceptibles de réveil ou d'aggravation : tels les tuberculeux latents (observations VII et IX), les malades à passé gastro-intestinal (observation VI).

L'*hémophilie* est un facteur à rechercher également (observation XXII).

L'*hémogénie*, sur laquelle ont spécialement insisté MM. P. E. Weill et Isch Wall, à propos des accidents hémorragiques des arsénobenzènes n'est pas à négliger,

et les recherches sur l'état de la crase sanguine sont capables de rendre des services : diminution des hématoblaste, irré tractilité du caillot, prolongement du temps de saignement, signet du lacet.

L'existence de ces signes peut faire craindre ou expliquer les accidents hémorragiques et principalement le purpura. Les malades des observations XV et XVI avaient sans doute une disposition familiale pour réagir par des hémorragies ou du purpura aux divers toxiques.

Envisageons maintenant, à propos des observations I et X, quelle peut être l'influence de l'*hypertension artérielle*. Si nous nous reportons à notre observation personnelle et que nous voulions la comparer à l'observation X, on note une différence notable, dans cette dernière, il s'agit d'une malade hypertendue moyenne, et l'épistaxis est un phénomène banal au cours de l'hypertension, au contraire, dans l'observation I, il s'agit d'une malade grande hypertendue, qui a fait une hémorragie intestinale, alors que nous savons que les grandes hémorragies de ce genre sont extrêmement rares chez les hypertendus non traités par le bismuth[1] (M. Laubry.) On pourrait, pour l'observation I, incriminer le rôle toxique du bismuth et son action spéciale sur la muqueuse intestinale, action que nous avons déjà signalée au chapitre toxicité; mais ces hémorragies favorisées déjà par l'hypertension, sont ici considérablement

1. *Cf.* H. Vaquez, *Maladies du cœur*, page 489.

augmentées c'est dire que la situation paraît plus dramatique et plus angoissante du fait de l'hypertension du malade.

Il y a donc lieu, lorsque l'on traite des hypertendus par le bismuth de se méfier, car, si le bismuth est capable de déterminer une hémorragie, l'hypertension peut l'amplifier.

V. — Rôle de la syphilis.

Pour ce qui est du rôle de la syphilis, il paraît peu important, il est un fait acquis, c'est que la spécificité est très peu hémorragique. On peut tout au plus admettre le rôle favorisant possible de la réaction d'Herxheimer, de phénomènes de réactivation, pouvant déterminer des congestions locales.

Nous avons vu que des hépatorécidives s'observent quelquefois, déterminant un syndrome d'insuffisance hépatique, facteur par lui-même d'accidents hémorragiques. Enfin, on doit tenir compte du réveil du microbisme latent, le biotropisme invoqué déjà pour les arsénobenzènes par M. Miliau, n'est pas impossible à la suite d'une thérapeutique aussi active qu'est le bismuth.

VI. — Rôle du produit bismuthique utilisé et de la dose.

Parmi le grand nombre de préparations utilisées, on peut se demander, également, si le radical du sel

utilisé n'est pas pour quelque chose, à côté du métal, dans la responsabilité des accidents.

On sait que les anciens auteurs avaient déjà attiré l'attention sur l'importance du radical et que le sous-nitrate de bismuth, en particulier, paraissait aussi toxique souvent, sinon plus, par la production de nitrites dans l'intestin, à partir du nitrate, que par le bismuth lui-même.

Ce serait surtout ces nitrites, qui résorbés par l'intestin et passant dans la circulation s'y comporteraient comme substance toxique, et amèneraient les accidents suivants : cyanose, phénomènes de tachycardie, dyspnée, hypothermie et hémoglobinurie.

Aussi, pour cette raison, proposa-t-on la substitution du carbonate au sous-nitrate en thérapeutique gastrique.

Le carbonate étant exempt de nitrite paraissait moins toxique, cependant notre maître M. Gaston Lion, montra jadis que si le sous-nitrate forme dans l'estomac, avec le chlore gastrique, un sel, l'oxychlorure de bismuth, qui est insoluble, le carbonate au contraire, en précipitant le chlore, donne un chlorure, qui est un sel soluble. Si, dans le premier cas, on risque des accidents par le nitrite, dans le second, ce sont des accidents bismuthiques vrais que l'on peut redouter.

Il y aurait lieu de tenir compte de la possibilité de transformations chimiques de ce genre dans l'intimité des tissus avec les sels employés en syphilothérapie. Il est vraisemblable, mais les expériences ne sont pas

assez nombreuses, ni assez concluantes encore pour se prononcer sur ce point, que les divers produits utilisés sont loin de posséder la même toxicité.

Le tartro-bismuthate par exemple, autant que l'on peut en juger, semble doué d'une toxicité plus marquée. La quinine de l'iodoquinate de bismuth peut-elle jouer un rôle ? C'est assez douteux, car elle s'y trouve à doses infimes bien inférieures à celles que l'on prescrit dans le paludisme et nous ne savons pas qu'elle détermine d'hémorragie : on ne signale tout au plus que de l'hémoglobinurie, et seulement avec les doses massives. D'autre part, son action vaso-constrictive sur les fibres lisses est utilisée contres les métrorragies !

L'iode paraît également en quantités trop faibles pour produire de l'iodisme, des phénomènes congestifs, du purpura, des hémoptysies, même chez les tuberculeux. M. Fournier a cependant insisté jadis sur le rôle paradoxal des doses faibles qui peuvent être parfois plus dangereuses que les doses fortes[1].

La *dose* a aussi son importance, et nous avons vu qu'il ne fallait pas dépasser chez l'adulte 0,10 de bi-métal tous les 2 à 3 jours avec les sels solubles, et 0,32 de bi-métal hebdomadaire pour les sels insolubles.

Remarquons encore en passant, que nous n'avons pas trouvé de cas d'hémorragies signalés à la suite d'injections de sels solubles, du moins à doses thérapeutiques.

1. Cf. *Monde médical* du 1-15 octobre 1923.

Ceci se conçoit aisément, car ces sels sont vite éliminés et ne peuvent déterminer de phénomènes d'accumulation.

VII. — Mécanisme particulier qui pourrait expliquer certains cas d'hémoptysie.

En ce qui concerne les hémoptysies, ne peut-on pas se demander si elles ne seraient pas dues parfois à la production de petites embolies graisseuses pulmonaires, par suite de la pénétration accidentelle dans une veine de la suspension huileuse, qui irait déterminer des infarctus hémoptoïques capillaires, comme on en observe à la suite de traumatisme, de fractures, d'ostéomyélite ou d'injection d'huile camphrée.

CHAPITRE IX

Anatomie Pathologique

L'absence de constatations nécropsiques nous force à être extrêmement brefs sur la question de l'anatomie pathologique, néanmoins, en se basant sur les faits observés dans les expériences toxicologiques, il est permis de penser que, dans la majorité des cas, la substratum anatomique conditionnant l'hémorragie est une hyperémie extrême des muqueuses et des parenchymes aboutissant à la production de suffusions sanguines et dans les cas graves à de véritables lésions de nécrose, traduisant l'élimination massive du bismuth.

CHAPITRE X

Considérations thérapeutiques

A) Traitement d'urgence des accidents hémorragiques.

1° Les petites hémorragies ne réclament souvent aucun soin particulier.

2° Les hémorragies tant soit peu importantes nécessitent tout d'abord le repos absolu au lit. On aura recours aux différents agents de la médication hémostatique générale: boissons glacées, vessie de glace sur l'abdomen.

Les coagulants, chlorure de calcium en potion ou en lavements à la dose de 3 à 4 grammes par jour plutôt qu'en injection intraveineuse, qui est susceptible de provoquer des accidents de choc hémoclasique.

Injections sous-cutanées de sérum sérique de Dufour et Le Hello, 10 à 30 cc.; de sérum de cheval.

Goutte à goutte rectal de sérum glucosé seul ou avec macération de 100 gr. de foie de porc si on soupçonne l'insuffisance hépatique.

Les injections massives de sérum, les injections d'ergotine et d'adrénaline sont à surveiller, car en relevant

brutalement la tension artérielle elles sont susceptibles d'accentuer l'hémorragie.

L'état du myocarde sera soutenu par des injections de caféine, de spartéine, d'huile camphrée.

L'état anémique immédiat ou post-hémorragique pourra être justiciable de petites transfusions sanguines.

Enfin la conduite variera suivant la modalité, l'intensité et le siège de l'hémorragie et s'adaptera aux circonstances.

Les injections vaginales chaudes par exemple seront utiles en cas de métrorragies.

B) **Traitement de la syphilis chez les hémorragiques.**

Les accidents hémorragiques sont une contre-indication au moins momentanée au traitement qui devra être suspendu.

Le point délicat sera de reprendre une thérapeutique active, surtout chez les syphilitiques à une période de la maladie encore floride.

Le bismuth étant à l'heure actuelle le médicament spécifique qui a à son compte le plus petit nombre de cas d'hémorragies comparativement à l'arsenic et au mercure, c'est certainement sur lui qu'il faudra encore compter. On reprendra donc le traitement d'une façon prudente en diminuant les doses, en les espaçant et en étudiant minutieusement la façon dont elles sont tolérées; au besoin, on aura recours d'abord aux sels solubles, qui, nous l'avons vu, s'éliminent rapidement et

n'ont pas produit à notre connaissance d'hémorragies aux doses usuelles.

Dans la plupart de nos observations le bismuth a été prescrit ultérieurement aux accidents et a été bien supporté.

C) **Prophylaxie des accidents.**

Elle est pour ainsi dire à peu près impossible. Néanmoins, il y a lieu de se méfier des accidents chez les individus ayant des antécédents hémorragiques familiaux et de préférence dans la lignée maternelle, ou ayant une tendance hémorragique personnelle, chez les insuffisants hépatiques héréditaires ou acquis.

L'examen du sang pourra donner des indications à ce sujet s'il montre l'existence des stigmates de l'hémogénie.

Il semble également qu'une surveillance particulière soit nécessaire vis-à-vis des hypertendus syphilitiques, qu'il ne faut pas priver des bons effets du bismuth, et que chez eux une administration prudente s'impose.

Enfin il ne faut pas négliger parfois de faire pratiquer des radiographies des régions fessières qui pourront fournir des renseignements intéressants sur la façon plus ou moins satisfaisante dont se sont résorbées les doses antérieurement injectées. On évitera ainsi dans une certaine mesure les accidents d'accumulation, en suspendant le traitement par les sels insolubles, tant que l'élimination paraît mal se faire.

CONCLUSIONS

I. Les hémorragies dues au bismuth au cours du traitement de la syphilis sont des accidents particulièrement exceptionnels, mais qui en pratique sont loin d'être négligeables. Quoique moins fréquents et moins graves, ils méritent d'être aussi connus que ceux qui sont consécutifs à l'administration des arsénobenzènes.

II. Ces hémorragies peuvent intéresser les différents appareils, tube digestif surtout, appareil pulmonaire, appareil génital de la femme et la peau. Sans parler de la tendance hémorragique locale lors des injections intramusculaires.

III. Les 2 sexes sont également susceptibles d'être touchés, tous les âges aussi sans doute.

IV. L'hémorragie est habituellement peu abondante et de courte durée, le pronostic est généralement bénin. La valeur du médicament n'en est pas diminuée.

Le traitement par le bismuth peut être continué ultérieurement après un court repos et sans incident en prenant les précautions nécessaires.

V. La pathogénie de ces accidents est complexe, mais le rôle de la toxicité du produit nous semble évident si l'on rapproche les hémorragies observées au cours de la médication bismuthée des faits signalés par les toxicologues.

Les sels insolubles du fait de leur élimination irrégulière, sont susceptibles de s'accumuler et de produire brusquement des phénomènes toxiques.

L'insuffisance hépatique, les antécédents hémorragiques, les affections de la rate, l'hypertension sont des facteurs qui peuvent intervenir en outre d'une façon adjuvante, plus ou moins marquée suivant les cas dans le déterminisme ou tout au moins l'aggravation d'hémorragies.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président,
JEANSELME.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

Bodson (**Marc**). — Considérations sur quelques cas d'intolérance au bismuth dans le traitement de la syphilis, (*Thèse de Paris*, 1924).

Debré (**Robert**) et **Mlle Crémieu Alcan**. — Sur le traitement de la syphilis héréditaire par le bismuth. (*Journal des Praticiens*, 22 novembre 1924).

Drouet. — Traitement de la syphilis par le bismuth. (3e édition. Paris, 1925). (Maloine, éditeur).

— (*Action médicale*, février 1923).

Drouet et **Rouêche**. — Les accidents hémorragiques du traitement bismuthé dans la syphilis. (*L'Hôpital*, avril 1924).

Gougerot. — Polyintolérance aux antisyphilitiques (Syphilitiques polyintolérants au mercure, arsenic, bismuth). *Paris médical*, 6 mars 1926.

Hudelo et **Rabut**. — Incidents et accidents de la bismuthothérapie dans le traitement de la syphilis. (*Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie* du 10 janvier 1924). (*Presse médicale* du 9 avril 1924).

Laroche (Guy) et **Bodson (Marc)**. — Intoxication fébrile avec hémorragies intestinales au cours d'une série d'injections de curaluès. (*Société médicale des Hôpitaux* du 2 mai 1924).

Montlaur (H.). — Syphilis acquise. Paris 1925. (G. Doin, édit.).

Simon (Clément). — Traitement de la syphilis par le bismuth. (*Journal médical français*, mars 1923, page 109).

— Questions actuelles de syphiligraphie, Paris 1926.

Weill (P. E.) et **Isch Wall**. — Etats hémorragiques post-arsénobenzoliques. (*Presse médicale*, 28 juillet 1923).